5.

LA VACCINATION

CONTRE

LE CHOLÉRA, LA PESTE BUBONIQUE ET LA FIÈVRE TYPHOÏDE

ET

LES EXPÈRIENCES DE BACTÉRIO-THÉRAPIE.

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES,

PAR

W. M. HAFFKINE,

BACTÉRIOLOGUE AUPRÈS DU GOUVERNEMENT DE L'INDE.



CALCUTTA.
THE EDINBURGH PRESS.

1909.

La vaccination contre le choléra, la peste bubonique et la fièvre typhoïde et les expériences de bactério-therapie. Notes bibliographiques,

Par

W. M. HAFFKINE.

En 1880, M. Pasteur établit le fait que les propriétés pathogènes de virus étaient modifiables par des procédés de laboratoire et fonda sur ce fait la méthode de vaccination contre le choléra des poules au moyen d'un virus atténué de cette maladie.

L'année suivante, le même savant, en collaboration avec MM. Chamberland et Roux, appliqua la nouvelle méthode à la prévention du charbon, et en 1885, à celle de la rage.

Dans la même année, le choléra ayant pris un grand développement dans certaines provinces de l'Espagne, le Dr. J. Ferrán, de Valence, déclara avoir trouvé un vaccin atténué de cette maladie. Avec des cultures préparées par lui il inocula un grand nombre de personnes qui cherchaient à se protéger dans les régions infectées. Les résultats de ces opérations furent consignés dans les rapports des commissions scientifiques qui furent nommées par divers gouvernements pour examiner cette question, notamment dans ceux de deux commissions françaises, des commissions des gouvernements belge, italien, russe, portugais et celui des Etats-Unis ; dans les rapports de onze délégations des autorités provinciales et municipales espagnoles ; d'une commission de l'Académie de Médecine et de Chirurgie de Barcelone ; d'une autre nommée par l'Académie de Madrid ; d'un délégué de l'Etat de Massachousetts ; et de deux commissions du gouvernement de l'Espagne.

Certains des rapports de ces délégués furent rédigés dans les termes les plus sympathiques et encourageants ; mais tous, sauf trois des délégations provinciales espagnoles, concluèrent à ce que les travaux accomplis ne permettaient pas de former un jugement sur la possibilité d'immuniser contre le choléra, ou bien que les résultats étaient clairement défavorables.

Le rapport le plus encourageant fut celui du Dr. Shakespeare, délégué des Etats-Unis. Les faits que M. Shakespeare put étudier personnellement ne furent cependant pas concluants. Les résultats des expériences de laboratoire qu'il avait faites d'après les indications de M. Ferrán pour démontrer l'efficacité de la méthode sont jugés par Mr. Shakespeare comme il suit (*) :

" *I cannot look upon these results as demonstrating conclusively either that there was or was not any immunity produced by hypodermic inoculations.*"

M. Shakespeare étudia aussi les certificats que M. Ferrán et d'autres personnes lui avaient fournis relativement à l'immunisation de l'homme, lui-même étant arrivé trop tard pour observer les faits personnellement. De ces documents il se crut autorisé d'avancer la proposition suivante (*loc. cit.*, p. 881) :

" *On the whole I think that the evidence relative to the human inoculations against cholera after the method of Ferrán constitutes a valuable, although not an absolutely conclusive supplement to and confirmation of the claim of Koch that his comma bacillus is the specific cause of Asiatic cholera.*"

Les documents, attestés par des notaires et autres représentants communaux, que M. Ferrán avait reçus de médecins-praticiens, furent étudiés par les autorités espagnoles, notamment les délégués des administrations

(*) P. 687 du " Report on cholera in Europe, by Edward O. Shakespeare of Philadelphia, A. M., M. D., Ph. D., United States Commissioner. Washington, Government Printing Office. 1890.

provinciales et municipales mentionnées plus haut, et par les commissions du Gouvernement Royal de l'Espagne. Sur les onze délégations des autorités locales huit ne crurent pas possible d'appuyer les opinions favorables, et trois les acceptèrent. Des deux commissions du Gouvernement Royal la première rapporta comme suit : "Les statistiques levées jusqu' ici par les inoculateurs paraissent favoriser le procédé, mais elles ne sont pas assez nombreuses et ne possèdent pas un caractère officiel pour permettre de former un jugement définitif sur l'efficacité préventive du procédé." En même temps la commission exprima le vœu que le gouvernement nommât un délégué pour assister aux opérations mêmes de M. Ferrán, éliminer les abus et lever une statistique rigoureuse. (*)

Le même vœu fut formulé à l'Académie des Sciences, à Paris, par la Commission du legs Bréant, dans les séances des 20 juillet et 3 août, 1885. "Il est à souhaiter," dit M. Vulpian, "que sur une question comme celle du choléra, qui intéresse à un si haut point l'Humanité tout entière, le gouvernement de l'Espagne tienne à honneur d'éclairer d'une façon complète toutes les nations sur la valeur des vaccinations de M. Ferrán."

Le gouvernement agit sur ce vœu, et nomma une seconde commission composée de savants, de médecins et de représentants du Bureau des Statistiques, qui se rendirent avec M. Ferrán dans les localités atteintes et étudièrent les faits par observation personnelle. Les deux rapports de cette commission, datés les 3 octobre et 5 décembre, 1885, ne conclurent pas à l'utilité du procédé ni à l'innocuité des opérations, le nombre de cas de choléra, dans la localité la mieux étudiée, où une

---

(*) "Las estadísticas hasta ahora efectuadas por los inoculadores parecen favorecer el procedimiento ; pero son todavía escasas y no están oficialmente intervenidas para poder formar un juicio definitivo sobre la eficacia preservativa.

"La Comisión cree que debe continuar la experimentación por el Dr. Ferrán, pero vigilada por un delegado administrativo del gobierno para evitar abusos y llevar una rigurosa estadística."

comparaison détaillée entre les inoculés et les non inoculés fut établie, ayant été, à partir du 6-ième jour après l'inoculation, de 4 pour cent plus élevé parmi les inoculés que parmi les autres, et l'incidence de maladies générales, également plus élevée parmi les inoculés.

M. Ferrán attesta la précision et l'importance de ces constatations et ne recommença plus les opérations lorsque, quelques années plus tard, le choléra réapparût en Espagne. En 1892 le même savant proposa d'immuniser les populations invahis du choléra en infectant les eaux potables de cultures de vibrions cholériques, mais cette proposition ne fut pas jugée applicable.

Quelque temps après ses premières publications M. Ferrán fit connaître que le "vaccin" avec lequel il faisait les injections était une culture vivante, en bouillon, du virus du choléra tel qu'il l'obtenait de malades.

Un tel procédé diffère évidemment, sur des points bien essentiels, des méthodes de Jenner et Pasteur. En contraste avec le terme *vaccination*, dans le sens étendu qui lui fut donné par Pasteur, on peut désigner du mot générique de *variolisation* l'emploi de virus pris sur des sujets spontanément envahis ; virus qui varient dans leurs propriétés, et qui, en plus, peuvent se révéler, dans des sujets sensibles, par des symptômes par trop exagérés, ou au contraire, se cacher, dans des malades résistants, sous les apparences d'une affection bénigne. Dans les opérations préjennériennes contre la petite vérole on a vu que ce procédé était lié à de graves risques et incertitudes. Il engendre des épidémies lorsque, trompés par le caractère peu grave du mal, dans un malade peu susceptible, les inoculateurs lui empruntent un virus dangereux

et le transportent sur des sujets de résistance moyenne. Souvent aussi le virus est trop débile et n'exerce pas d'effet protectif.

Dans le cas du choléra les variations du virus naturel sont accentuées par le fait que le microbe passe la majeure partie de son existence en dehors du corps humain, n'est pas protégé par la formation de spores ni abrité dans un hôte intermédiaire, et subit, avant d'envahir l'homme, l'effet des vicissitudes des milieux ouverts où il pullule. Les tableaux dressés par MM. Kolle et Gotschlich à Berlin et les faits recueillis dans les laboratoires à Paris, relatifs aux vibrions cholériques de diverse provenance et de diverses périodes de séjour au laboratoire, donnent uné idée du degré de variation qui résultent de ces circonstances.

Pour appliquer un virus vivant au traitement de l'homme ou même des animaux de valeur il est évidemment impérieux, d'abord, d'étudier à fond les proprietés particulières du virus choisi et son effet en doses determinées ; et ensuite de trouver le moyen de le maintenir pendant le temps désiré au même degré d'activité pathogène et de pouvoir vaccinant. Ce n'est qu'un virus doué de ces caractères qui constitue un vaccin vivant.

Les traits particuliers qui s'attachent sous tous ces rapports au problème de vaccination anti-cholérique sont détaillés dans la revue sur "*Les vaccinations anti-cholériques aux Indes*" mentionnée plus bas.

En 1888 il sembla que ce problème fut résolu par des recherches faites sur des cobayes et des pigeons par M. Gamaleïa, de la station anti-rabique d'Odessa. M. Pasteur s'intéressa vivement aux résultats obtenus par ce savant, et des études de contrôle furent entreprises à Paris et à Berlin. Ces études démontrèrent que les faits décrits par M. Gamaleïa s'appliquaient à un vibrion spécial découvert par lui dans une gastro-entérite des volailles et qu'il nomma *Vibrio metchnikovi ;* mais que ce vibrion était

distinct de celui du choléra de l'homme, et que de mêmes résultats ne pouvaient guère s'obtenir avec les races de ce dernier microbe.

Aucune des expériences faites sur les animaux ne parvint à convaincre de la possibilité de vacciner contre le choléra asiatique.

De même les expériences sur l'homme entreprises au laboratoire ne purent jeter de la lumière sur cette question.

Ainsi, en mars 1893, au moment où je débarquais aux Indes pour étendre mes études aux régions endémiques du choléra, MM. Pfeiffer et Wassermann publiaient un travail important, basé sur de nombreuses expériences de laboratoire, où ils concluaient à l'impossibilité de savoir si l'homme pouvait ou non être immunisé contre le choléra, les résultats sur les cobayes leur paraissant plutôt incliner vers une solution négative. M. Metchnikoff, en soumettant à des expériences d'ingestion de nombreuses personnes, entre autres deux jeunes gens que j'avais vaccinés, l'année précédente, à Paris, se vit amené à conclure, à peu près à la même époque que MM. Pfeiffer et Wassermann (juillet 1893), que "comme dans les expériences de M. Ferrán, on ne peut nullement considérer comme prouvé que les inoculations hypodermiques des vibrions empêchent l'action de ces microbes lorsqu' ils sont introduits dans le canal digestif."

Les travaux que je contribuai à la vaccination contre le choléra commencèrent en 1890 et furent continués jusqu' en automne, 1896.

Les détails relatifs à ces travaux se trouvent résumés dans la revue que je publiai les 15 et 30

septembre, 1906, dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur*, T. IV, Nos. 17-18, sous le titre de "*Vaccinations anti-cholériques aux Indes*". La revue contient une liste des publications dans lesquelles les travaux en question sont détaillés ; la description de la méthode par laquelle je préparai mes vaccins ; les résultats de leur application aux animaux ; le plan suivi dans mes études sur l'immunité conférée à l'homme, et les résultats des expériences dans les régions envahies du choléra. Enfin, l'extension que la méthode de vaccination appliquée dans ces travaux reçut en Angleterre et en Allemagne, pour la prévention de la fièvre typhoïde parmi les troupes coloniales, est indiquée dans la même revue.

II.

A l'apparition de la peste bubonique aux Indes, en 1896, j'appliquai les notions acquises dans l'étude du choléra à élaborer un plan pour immuniser les populations contre cette nouvelle épidémie.

Les travaux qui ont trait à ce problème sont résumés dans la revue intitulée "*Les inoculations anti-pesteuses*," publiée le 30 octobre, 1908, dans le No. 20, T. IV, du *Bulletin de l'Institut Pasteur*.

Ce mémoire contient la description de la lymphe vaccinale que je mis à l'étude dans les populations atteintes, et les considérations qui me guidèrent à choisir cette lymphe et à déterminer la dose appropriée à l'immunisation de l'homme ; la description de la réaction vaccinale provoquée dans l'homme par cette lymphe ; les détails de l'expérience par laquelle les notions primaires relatives au problème de cette vaccination furent acquises ; le résumé des expériences par lesquelles les conclusions des premières études furent controlées et ensuite établies ; et les observations sur le rapport des décès aux cas, sur la durée de l'immunité et sur

certaines différences qui se manifestent entre diverses races humaines au point de vue de leur susceptibilité à la peste et à la vaccination. Enfin une liste détaillée y est donneé des publications relatives aux travaux en question.

L'effet protectif de la vaccination anti-cholérique et anti-pesteuse se révèle dans la proportion réduite des attaques et des morts chez les individus vaccinés.

Il est clair que cette proportion peut être réduite davantage par certaines modifications dans les méthodes. Des circonstances d'ordre pratique, variables avec le temps, mettent cependant des bornes au progrès qui pourrait être effectué dans cette voie.

A ce propos qu'il me soit permis de citer les reflexions auxquelles M. Pasteur donna expression au moment où il détaillait devant l'Académie des Sciences les effets de la vaccination contre le choléra des poules.

" Par les liaisons frappantes que notre étude offre avec les effets de la vaccine et de la variole humaines," dit M. Pasteur, " il y a un intérêt majeur à savoir si l'immunité dont il s'agit peut être absolue . . . . . Ce que j'ai entendu raconter, ce que j'ai lu de la vaccine humaine et ce que je puis inférer de mes expériences sur le choléra des poules me portent à croire que la vaccine préserve rarement au *maximum*. Quel est, en effet, le vaccinateur qui oserait sans crainte exposer ses vaccinés à des épidémies meurtrières de variole ? On cite même bon nombre de personnes vaccinées qui ont eu la variole et chez lesquelles la vaccine s'est montrée ensuite efficace qui ont repris la variole et ont eu jusqu' à trois fois cette affection." A suivre cette pensée de M. Pasteur il est utile de faire ressortir que les données obtenues sur l'effet de la vaccination anti-cholérique et anti-pesteuse se rattachent à des individus qui étaient exposés

à des épidémies de grande sévérité, d'une fatalité moyenne environ trois fois plus élevée que celle des plus sévères épidémies de petite vérole, et que ces individus appartenaient à des races humaines des plus susceptibles à ces maladies.

Les faits établis par les inoculations antipesteuses ont engendré dans certains domaines de la médecine des études qui promettent d'être d'une grande fertilité.

Une des notions les plus importantes révélées par ces inoculations fut que l'immunisation active permettait de combattre la marche de l'infection dans des sujets déjà envahis, qui étaient à la veille de l'éclosion des symptômes morbides. Ce résultat apparût clairement dès la première expérience réalisée dans une agglomération humaine, notamment dans celle faite en janvier et février, 1897, dans la prison de Byculla.

Quelques jours après avoir soumis mon rapport au Gouvernement de l'Inde relativement à cette expérience, en février, 1897, je reçus un télégramme de Son Altesse le Prince d'Oldenbourg, Président de l'Institut de Méde cine Expérimentale de St. Pétersbourg, qui voulut bien me demander des renseignements sur cette expérience. Je télégraphiai en réponse comme suit :

" *Riches cultures stérilisées faites en bouillon additionné de matières grasses paraissent arrêter la maladie dans l'homme en période d'incubation, iufluençant l'épidémie en quelques heures.*"

La grande rapidité d'action et la possibilité d'influencer ainsi une infection vieille de quelques jours parûrent d'autant plus difficiles à admettre qu'il s'agissait d'une maladie à période d'incubation relativement courte et que les expériences sur les animaux amenaient les investigateurs à des conclusious directement opposées. Ces dernières expériences indiquaient en effet que non

seulement la vaccination faite dans un sujet déjà infecté, mais même l'infection d'un sujet qui aurait été vacciné peu de jours avant, amèneraient sûrement la mort.

Le Professeur Sir A. Wright, qui avait déployé du zèle et de l'habileté dans les travaux relatifs à la vaccination anti-typhique, visita l'Inde en 1898 comme membre d'une commission venue pour étudier les opérations contre la peste. En accord avec le reste de cette commission, Sir A. Wright ne crut pas d'abord possible d'admettre la thèse relative à l'effet du vaccin sur les personnes infectées, et le verdict de cette commission dans le sens indiqué fut consigné dans son rapport officiel.

Cependant des observations confirmatives de la thèse en questions continuèrent à être rapportées de toutes les provinces où les inoculations étaient pratiquées.

Le Professeur Wright, en commun avec d'autres observateurs, revint ensuite sur son opinion, et ce fut encore lui qui tira profit de l'enseignement qui découlait des faits acquis. Dans un mémoire publié dans le *Lancet* du 29 Mars 1902, sous le titre de "*Notes on the treatment of furunculosis, sycosis and acne by the inoculation of a staphylococcus vaccine*," il admit l'exactitude des résultats établis par les inoculations anti-pesteuses et appliqua la même méthode à certaines affections de longue échéance qu'il se mit à traiter au moyen de vieilles cultures en bouillon, faites avec les microbes des maladies correspondantes et stérilisées par chauffage, suivant la formule de la lymphe anti-pesteuse. Depuis cette date la *bactério-thérapie* a été mise à l'étude sur une vaste échelle et tentée dans presque la totalité des maladies infectieuses, avec des résultats encore variables, mais de nature encourageante.

Printed at the Edinburgh Press,
300, Bowbazar Street, Calcutta.